

## Zarójelentés

Klein Izabella D 45966 számú posztdoktori szerződéséhez

Az ATP-binding Cassette (ABC) fehérjék családjába tartozó ABCG5 és G8 fehérjék mutációi a szitoszterolémia nevű öröklődő betegséget okozzák. A betegekben magas a vérplazma fitoszterin szintje, ami fiatalkori érrelmeszesedéshez és korai halálhoz vezethet. Az ABCG5 és ABCG8 fehérjéket bakulovirus-rovarsejt expressziós rendszerben expresszáltuk. Elsőként sikerült bizonyítanunk ATP-áz aktivitást a fehérjéket együtt expresszáló izolált membrán preparátumokon. A két fehérjét külön – külön kifejező sejtek membránjai nem mutattak vanadát-érzékeny ATP-áz aktivitást.

Ez az aktivitás jelentősen stimulálható bizonyos androgén hormonokkal és analogokkal és hatékonyan gátolható progeszteronnal.

Eredményeink új utat nyithatnak az ABCG5 és G8 fehérjék biológiai és funkcionális jellemzésében és rávilágíthatnak ezeknek a fehérjéknek a szteroid hormonok transzportjában vagy szabályozásában játszott szerepére.

Szitoszterolemiás betegekben talált három mutációt (G5E146Q, G8R543S, G8G574R) – melyeket tartalmazó mutáns fehérjék kijutnak a sejtmembránba (tehát feltételezhető, hogy a mutációk nem lokalizációs, hanem funkcionális változásokat okoznak) elkészítettem bakulovirus vektorban, majd expresszáltuk rovarsejt rendszerben. Ezek funkcionális jellemzése folyamatban van.

Kevésbé ismert az ABCG5 és G8 fehérjék transzkripciós regulációja, továbbá az, hogy miért szükséges a szervezetnek szelektíven megszabadulnia a növényi szterinektől. Ezek vizsgálatára különböző, a szterinek anyagcseréjében vélhetően szerepet játszó vegyülettel kezelt humán HepG2 sejtekben mértem a G5 és G8 expressziójának változását qPCR módszer segítségével. A feltételezhető szabályozó régiók további vizsgálatára a DNase hiperszenzitivitási munka folyamatban van.

Az elmúlt időszakban részt vettem más ABCG családba tartozó fehérjék vizsgálatában is (ABCG1 és ABCG4, ABCC6)

Publikációk:

Cserepes J, Szentpetery Z, Seres L, Ozvegy-Laczka C, Langmann T, Schmitz G, Glavinas H, Klein I, Homolya L, Varadi A, Sarkadi B, Elkind NB. Functional expression and characterization of the human ABCG1 and ABCG4 proteins: indications for heterodimerization

Biochem Biophys Res Commun. 2004; 320(3):860-7.

\*Muller M, \*Klein I, Kopacsi S, Remaley AT, Rajnavolgyi E, Sarkadi B, Varadi A. Co-expression of human ABCG5 and ABCG8 in insect cells generates an androstan stimulated membrane ATPase activity.

FEBS Lett. 2006; 580:6139-44.

\*megosztott első szerzők

Klein Izabella